ITEM 194 : LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ

Lupus érythémateux systémique ou disséminé (LES) = lupus systémique : maladie systémique auto-immune et polymorphe appartenant au groupe des connectivites, caractérisée par la production d'Ac anti-nucléaires, particulièrement dirigés contre l'ADN natif.
- Deux types de tableaux cliniques :
  - Lupus érythémateux cutané (LEC) : atteinte uniquement de la peau.
  - Lupus érythémateux disséminé (LES) : atteinte de la peau + autre(s) organe(s).
- Possible dans les connectivites de chevauchement = signes de lupus érythémateux + signes d'autres connectivites (sclérodermie, syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, dermatomyosite, syndrome de Sharp).
- Parfois associé à un **syndrome des Ac antiphospholipides (SAPL)** : thromboses récidivantes ou événements obstétricaux + Ac antiphospholipides :
  - **Primaire** : en dehors d'une autre maladie auto-immune.
  - **Secondaire** : associé à une autre maladie auto-immune (lupus systémique surtout).
- Maladie rare, prédominance féminine (**90 %**), généralement en **période d'activité ovarienne** (10-40 ans). La prévalence est d'environ 40/100 000.
- Présentation et pronostic hétérogène : plus fréquente et plus grave chez les **personnes à peau noire,** notamment **antillais,** et chez les Asiatiques.

PHYSIOPATHOLOGIE

- La pathogénie fait intervenir des critères environnementaux, hormonaux et génétiques.
- Dérèglement du fonctionnement du système immunitaire → hyperactivité immunitaire humorale et cellulaire = cascade d'événements inflammatoires à l'origine de la production de différents auto-anticorps et de diverses lésions tissulaires.
- Dépôts non spécifiques de complexes immuns circulants dans des organes prédisposés (peau, rein, tissu synovial).
- Formation « locale » de dépôts de complexes immuns intratissulaires dirigés contre des autoantigènes tissulaires spécifiques de certains organes (rein, peau, etc.)

Prédisposition génétique	- Concordance chez des jumeaux : 5 % si dizygotes, 25-50 % si monozygotes. - Dans certaines familles : absence d'authentique lupus, mais présence d'autres maladies auto-immunes (PR, Gougerot-Sjögren, thyroïdite) → pas de gène totalement spécifique d'une maladie auto-immune.
Facteur environnemental	- **Rayons UV**. - **Tabac** : propriétés pro-inflammatoires. - **Virus** : **EBV.** - Médicaments. - Facteurs hormonaux : **œstrogènes** (contre-indiqués pendant de nombreuses années mais toxicité non validée → données contradictoires incitant à la prudence).

Mécanismes cellulaires en cause	- **Défaut de clairance des cellules en apoptose et des complexes immuns circulants.**
	- Inactivation inappropriée du réseau des **cellules dendritiques.**
	- Sécrétion inappropriée **d'interféron α.**
	- Participation des **lymphocytes T :**
	  • Lymphocytes T folliculaires = activation des lymphocytes B.
	  • Lymphocytes T régulateurs = incapacité à contrôler l'activation du système immunitaire.
	- **Perte de tolérance des lymphocytes B** vis-à-vis des antigènes du soi :
	  • Auto-anticorps dirigés contre les antigènes d'origine nucléaire.
	  • Activation des lymphocytes T.
	  • Production de cytokines pro-inflammatoires participant à l'inflammation locale.

PRÉSENTATION

- **Maladie polymorphe.**
- Association de **signes cliniques et biologiques.**
- Manifestations les plus fréquentes : **atteinte de la peau, atteinte articulaire, sérites (pleurésie, péricardite), phénomène de Raynaud. Fièvre possible (attention, la fièvre peut être spécifique du lupus, mais doit aussi faire éliminer une infection sous immunosuppresseurs).**
- Atteinte **grave la plus fréquente : atteinte rénale (40 %).**
- Autres atteintes possibles : hématologique, adénopathies, cardiaque, pulmonaire, neurologique…

MANIFESTATIONS CUTANÉES

= **80 %** des cas : peuvent précéder les manifestations systémiques de plusieurs années.
- Analyse de la biopsie cutanée utile en cas de doute diagnostique (compte-rendu anatomopathologique).

Lésions spécifiques = lupiques	- **Photosensibilité** : prédominante en zones photo-exposées, aggravée par les UV.
	- **Biopsie non systématique**, que si doute diagnostique. **2 biopsies au punch pour prélèvement fixé et prélèvement frais pour IF.**
	- Histologie = **lésions de l'interface épiderme-derme** :
	  • Altération avec vacuolisation de la couche basale.
	  • Hyperkératose orthokératosique de l'épiderme.
	  • Nécrose kératinocytaire dermique, œdème dermique (vasodilatation des capillaires).
	  • Infiltrat lymphocytaire autour des annexes et périvasculaire.

<table>
<tr><td rowspan="6">MANIF. RHUMATOLOGIQUES</td><td rowspan="4"></td><td colspan="2">- IFD : dépôts d'IgG, IgA ou IgM et/ou de complément (C1q, C3) à la jonction dermo-épidermique = bande lupique (bande épaisse et/ou granulaire), retrouvés aussi en peau saine photo-exposée (50 %).</td></tr>
<tr><td>Lupus aigu
(20-60 %)</td><td>- Associé dans 90 % des cas à un lupus systémique.
- Éruption érythémateuse (rash malaire), maculeuse ou maculopapuleuse, finement squameuse, parfois œdémateuse, à bordure émiettée, non prurigineuse, parfois nécrotique.
- Localisé au visage, en vespertilio : symétrique sur le nez et les pommettes, en « ailes de papillon », avec respect du sillon naso-génien et des paupières.
- Parfois sur le décolleté, les doigts (face dorsale des zones interarticulaires, pulpite érosive) ou les muqueuses, notamment buccale (d'aspect érosif).
→ Accompagne les poussées de lupus, disparition rapide sans séquelles.
LES dans 90 % des cas, AAN dans 100 % des cas.</td></tr>
<tr><td>Lupus subaigu
(10-20 %)</td><td>- Associé dans 50 % des cas à un lupus systémique.
= Éruption érythémateuse annulaire ou polycyclique, plus rarement psoriasiforme.
- Érosions superficielles possibles de la muqueuse buccale.
- Touchant le décolleté et les membres, respectant habituellement le visage.
- Très photosensible.
- Évolue vers une dépigmentation séquellaire, généralement définitive.
- Souvent associée à la présence d'Ac anti-Ro/SSA.
- Rôle inducteur de certains médicaments, risque de lupus néonatal.
LES dans 50 % des cas, AAN dans 50 % des cas.</td></tr>
<tr><td>Lupus chronique
(10-20 %)</td><td>- Associé dans 15 % des cas à un lupus systémique.
- Lupus discoïde : plaques bien limitées, associant érythème télangiectasique, squames épaisses et atrophie cicatricielle, sur le visage (en vespertilio), les oreilles, parfois le cuir chevelu (avec alopécie définitive) ou les extrémités, érosions avec réseau blanchâtre de la muqueuse buccale.
- Lupus tumidus : papules/nodules érythémateuses, infiltrées du visage.
- Lupus à type d'engelures des extrémités (chilblain lupus).
- Panniculite lupique : nodule des faces externes des bras et cuisses, laissant une atrophie cicatricielle en dépression cupuliforme ou en « coup de hache ».
- Lupus verruqueux : lésions squameuses hypertrophiques.
LES dans 15 % des cas, AAN dans 20 % des cas.</td></tr>
<tr><td>Lésions non spécifiques</td><td colspan="2">- Lésions vasculaire inflammatoire (vascularite) ou thrombotique (SAPL) : syndrome de Raynaud, livedo racemosa, urticaire, purpura infiltré ± nécrotique, érythème violine des paumes, lésions pulpaires purpuriques, ulcère de jambe, gangrène distale.
- Chute des cheveux : fréquente lors des poussées, pouvant aboutir à une alopécie régressive sous traitement (non cicatricielle) (≠ lupus discoïde qui est cicatriciel), signe d'activité de la maladie.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Critères ACR du LES : ≥ 4 critères pour retenir le diagnostic de LES :
- Éruption malaire.
- Lupus discoïde.
- Photosensibilité.
- Ulcérations orales ou nasopharyngées.
- Arthrite non érosive ≥ 2 articulations périphériques.
- Pleurésie ou péricardite.
- Protéinurie > 0,5 G/j ou cylindrurie.
- Convulsions ou psychose.
- Anémie hémolytique ou leucopénie (< 4000/µL constatés à 2 reprises) ou lymphopénie (<1500/µL constatés à 2 reprises) ou thrombopénie (< 100 000/µL) en l'absence de médicaments cytopéniants.
- Titre anormal de facteurs antinucléaires en l'absence de médicaments inducteurs.
- Anticorps : anti-ADN natif ou anti-Sm, ou antiphospholipides (sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois) ou anticoagulant circulant de type lupique ou anticorps anti-cardiolipine.</td></tr>
<tr><td colspan="3">= 80 % des cas : souvent inaugurale, polymorphe, accompagnant ou non une poussée viscérale.</td></tr>
<tr><td>Polyarthrite</td><td colspan="2">= Polyarthrite bilatérale symétrique, des petites articulations, migratrice, non déformante, non destructrice : douleurs et raideur articulaires. Douleurs articulaires inflammatoires.
- Atteintes fréquentes : MCP, IPP, carpes, genoux, chevilles.
- Non déformante sauf pour le rhumatisme de Jaccoud (subluxation articulaire réductible par atteinte tendineuse).
- Signes évocateurs (≠ polyarthrite rhumatoïde) : non destructrice, caractère migrateur et fugace, discordance entre la douleur et l'intensité des signes cliniques, dérouillage matinal plus court.</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="2">- Arthromyalgies simples avec douleurs articulaires de rythme inflammatoire et raideur articulaire.
- Ténosynovites, rupture tendineuse (coiffe des rotateurs +++).
- Monoarthrites rares (complication infectieuse à évoquer).</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="5">MANIF. RÉNALES (40 %)</td><td colspan="4"></td><td colspan="2">- Atteintes proximales et axiales inhabituelles.
- Ostéonécrose aseptique : têtes fémorales, humérales, plateaux tibiaux (même sans corticothérapie), souvent bilatérale et asymptomatique.
- Déminéralisation osseuse due à l'activité de la maladie, la carence en Vitamine D, la ménopause précoce, la prise de corticoïdes → Risque accru de fracture.
- Atteintes musculaires (généralement cortico-induites) : myosite (↗ CPK, ASAT, aldolase), myalgies.</td></tr>
<tr><td colspan="6">= 40 % des cas : souvent présente dans les 1res années de la maladie.
- Dépisté à la BU : à répéter régulièrement lors du suivi, parfois asymptomatique.
- La fréquence de l'atteinte rénale est accrue au cours du lupus présentant des signes d'activité immunologique (titre d'anticorps anti-ADN, hypocomplémentémie de consommation : baisse C4, C3, CH50).</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="5">- Souvent asymptomatique → détection basée sur la recherche d'une protéinurie par BU ou rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon urinaire tous les 6 mois.
- Parfois inaugurale.
- Recherche systématique du lupus en cas de syndrome glomérulaire chez une femme en période d'activité ovarienne +++.
- Tableau clinique :
• Protéinurie glomérulaire (significative si > 0,5 g/j) de découverte fortuite par dépistage.
• Syndrome néphrotique presque toujours impur (avec hématurie ou HTA ou insuffisance rénale).
• Hématurie microscopique très fréquente (80 %).
• Insuffisance rénale de degré variable, souvent avec protéinurie et hématurie.
• Possible syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive : œdèmes, HTA, hématurie, protéinurie, IRA sévère.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Histol.</td><td colspan="4">- Ponction-biopsie rénale (voie percutanée ou transjugulaire) indiquée si :
• Protéinurie > 0,5 g/j.
• Insuffisance rénale.
- L'atteinte prédominante correspond à une glomérulonéphrite (les atteintes vasculaires et interstitielles sont plus rares).
- Classification du type de néphropathie lupique = implication pronostique et thérapeutique.
- Lésions actives (A) :
• Prolifération endocapillaire, croissant cellulaire.
• Corps hématoxyliques de Gross (rares, pathognomoniques) : débris nucléaires dans les zones de prolifération retrouvés dans les formes très prolifératives.
• Dépôts endo-membraneux, avec aspect en fil de fer (wire-loop).
• Nécrose fibrinoïde, thrombi intra-capillaire.
- Lésions chroniques (C) = irréversibles : croissant fibreux, glomérulosclérose.
- Microscopie optique sur prélèvement fixé = classification de la néphropathie.
- Immunofluorescence directe sur prélèvement congelé = affirmation de la nature lupique de la néphropathie.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Glomérulonéphrite lupique</td><td>I
(< 2 %)</td><td>Glomérulonéphrite mésangiale minime</td><td colspan="2">- Asymptomatique.
- Dépôts mésangiaux en IF, sans lésion en MO.</td></tr>
<tr><td>II
(15 %)</td><td>Glomérulonéphrite mésangiale proliférative</td><td colspan="2">- Asymptomatique ou hématurie et/ou protéinurie.
- Fonction rénale normale.
- Hypercellularité mésangiale avec dépôts mésangiaux.</td></tr>
<tr><td>III
(30 %)</td><td>Glomérulonéphrite proliférative focale</td><td>< 50 % des glomérules</td><td rowspan="2">- Hématurie, protéinurie ± syndrome néphrotique, HTA, insuffisance rénale.
- Prolifération endo-capillaire ± extra-capillaire, typiquement avec dépôts immuns mésangiaux et sous-endothéliaux (appelée lésion de glomérulonéphrite membrano-proliférative ++).
- Lésions active (A), chronique (C) ou les 2 (A/C).
- Atteinte segmentaire (IV-S) ou globale (IV-G) si stade IV (stade III : toujours segmentaire).</td></tr>
<tr><td>IV
(50 %)</td><td>Glomérulonéphrite proliférative diffuse</td><td>> 50 % des glomérules</td></tr>
<tr><td>V
(10 %)</td><td>Glomérulonéphrite extra-membraneuse</td><td colspan="2">- Asymptomatique ou hématurie, protéinurie, voire syndrome néphrotique (de mauvais pronostic).
- Dépôts immuns granuleux en extra-membraneux.
→ Peut être associé à une classe III ou IV : classe III+V ou IV+V.</td></tr>
<tr><td>VI
(< 5 %)</td><td>Sclérose glomérulaire avancée</td><td colspan="2">- Insuffisance rénale terminale.
- > 90 % de glomérules sclérosés, sans activité résiduelle.</td></tr>
</table>

		Autres lésions	= 1 % : - **Néphropathie tubulo-interstitielle** : au cours des glomérulonéphrites graves (rarement isolée, souvent associée à des lésions glomérulaires). - **Néphropathie vasculaire** : angéite des artérioles rénales avec nécrose fibrinoïde (rarement isolée, souvent associée à des lésions glomérulaires, doit faire rechercher un SAPL secondaire ++).
	Évol.		- 20-30 % des néphropathies lupiques évoluent vers l'insuffisance rénale terminale. - Moralité associée aux glomérulonéphrites de classe III et IVA < 15 % à 10 ans. - Peut aboutir à une **insuffisance rénale terminale** (avec ↘ de l'évolutivité du lupus) : dans **20 à 25 %** des cas. - Pronostic : • **Excellent** si classe I ou II. • **Correct** si classe III : **20 %** d'évolution vers une classe IV. • **Réservé** si classe IV : **30 %** d'IR terminale à 5 ans (atteinte la plus fréquente, pronostic le plus défavorable). • **Bon** si classe V sans syndrome néphrotique. • **Réservé** si classe V avec syndrome néphrotique persistant : **20 %** d'IR terminale à 10 ans. - Facteurs de mauvais pronostic rénal : début < 15 ans, sujet non caucasien, classe IIIA ou IVA sans traitement, lésions chroniques inactives à l'histologie, insuffisance rénale initiale, non réponse au traitement, rechute rénale. - Bon taux de survie en hémodialyse, récidive rare après transplantation (< 5 %).
	TTT		- **Abstention thérapeutique** : si classe I/II ou classe IIIC/IVC. - Traitement d'induction pour les classes III et IV avec lésions inflammatoires (actives) : objectif d'amélioration de l'insuffisance rénale et disparition de la protéinurie. • Corticoïdes PO à forte dose +/- Méthylprednisolone IV. • Ajout d'un IS (cyclophosphamide IV ou mycophénolate mofétil PO) en cas d'atteinte grave. - Traitement d'entretien : objectif de prévention des récidives. • IS type azathioprine ou mycophénolate mofétil. • ± Corticothérapie faible dose. - Efficacité des traitements potentialisé par l'hydroxychloroquine.
AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES	Neurologique		Atteinte du SNC ou du SNP possibles : - Présentations **très hétérogènes.** - **Céphalées** non rares. **- Atteinte psychiatrique lupique** (à rechercher) ≠ effets indésirables de la corticothérapie.
	Cardiaque		Peut toucher les 3 tuniques (péricarde, myocarde, endocarde) : - **Péricardite** (principalement). - **Valvulopathie mitrale ou aortique** = **endocardite de Libman-Sacks.** **- Myocardites lupiques.** - **Insuffisance coronarienne** : par athérosclérose accélérée (corticothérapie) et/ou thrombose (SAPL).
	Vasculaire		- **Phénomène de Raynaud** (35 %) : parfois inaugural, rarement compliqué. - **HTA** (30 %) : souvent présente en cas de glomérulopathie grave. - **Thrombose veineuse, artérielle** et **microvasculaire** : fréquente, parfois révélatrice, fortement associée à la présence d'Ac antiphospholipides, spontanément récidivante ; incidence élevée d'insuffisance coronarienne (athérosclérose accélérée favorisée par la corticothérapie prolongée et/ou thromboses du SAPL).
	Respiratoire		- **Pleurésie** (25 %) : uni- ou bilatérale, exsudative, lymphocytaire, parfois latente. - Atteinte parenchymateuse pulmonaire rare, surtout dans syndromes de chevauchement.
	Autres		- **Signes généraux** (surtout en poussée) : **fièvre, asthénie, amaigrissement.** **- Adénopathies (unique ou plus souvent multiples),** splénomégalie. - Syndrome sec. - Myosite. - **Douleurs abdominales**, de mécanisme varié : **péritonite lupique**, **pancréatite, perforation intestinale, thrombose viscérale**, **insuffisance surrénalienne aiguë par nécrose hémorragique bilatérale des surrénales souvent associé au SAPL (syndrome de Waterhouse-Friderichsen)**, **hémorragie sous anticoagulant**… - **Hépatomégalie.** - Oculaire : **rétinite dysorique aspécifique**, **neuropathie optique, thromboses de vaisseaux rétiniens.** - Association fréquente à d'autres maladies auto-immunes : thyroïdites, **syndrome de Gougerot-Sjögren**, connectivite mixte.

MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES	Non spécifiques	Bilan inflammatoire	- Lors des poussées **: ↗ fibrinogène, ↗ orosomucoïde.** → CRP peu élevée, sauf en cas de **sérite (pleurésie, péricardite, péritonite)** ou **d'infection concomitante ou de thrombose.** - **VS** souvent accélérée, d'origine multifactorielle (1re cause : hypergammaglobulinémie). - **Hypergammaglobulinémie** persistante, essentiellement à IgG.
		NFS	- **Anémie** : • Inflammatoire. • **Hémolytique auto-immune.** • Microangiopathie thrombotique (très rare). • Erythroblastopénie (très rare). - **Leucopénie** fréquente (> 50 %), modérée : **lymphopénie T et/ou neutropénie.**
		Anomalies hématologiques	- **Thrombopénie auto-immune** (15 à 25 %, lors des poussées) : souvent latente, parfois à l'origine d'un purpura, d'ecchymoses et d'hématomes, rarement d'hémorragies viscérales, non toujours corticosensible. - Syndrome d'Evans : association AHAI + PTI. - Syndrome d'activation macrophagique.
		Biochimie	- **Hypoalbuminémie ou élévation de la créatininémie** en cas d'atteinte rénale. Analyses urinaires : - **Hématurie** microscopique fréquente, parfois leucocyturie aseptique. - **Protéinurie** à la BU, > 0.5 g/g sur échantillon (voire de rang néphrotique).
		Hémostase	- **Anticoagulant circulant de type lupique** : associé dans **25 %** des cas avec pour conséquence un allongement du TCA.
	Spécifiques	**Ac anti-nucléaires**	= **AAN** : **constants**, mais **peu spécifiques** d'un lupus (présents dans d'autres maladies auto-immunes, certaines hépatopathies et hémopathies, voire chez le sujet sain âgé). Ces anticorps permettent un test d'orientation. - Dépistage par **IFI sur cellules Hep2** : seuil de positivité = **titre ≥ 1/160** (exclusion du diagnostic si titre < 1/80). - Précision de leur spécificité par la recherche des Ac anti-ADN natif et des Ac spécifiques d'antigènes nucléaires solubles. - L'aspect de l'immunofluorescence oriente vers le type d'anticorps : aspect homogène pour les anticorps anti-ADN natifs, anti-histone et anti-nucléosome ; aspect moucheté pour les anticorps anti-Sm, anti-SSA/SSB, anti-RNP.
		Ac anti-ADN natifs	= **Ac anti-ADN bicaténaire (double brin)** : peu sensible, mais **très spécifique.** **Le dosage des anticorps anti-ADN natifs est utile lors du suivi de la pathologie.** - **Test ELISA** (sensible), **test radioimmunologique de Farr** (spécifique) ou IF sur *Crithidia luciliae*. - Retrouvé dans **60 %** des cas, notamment pendant la phase active. → **Test de Farr** : corrélé à l'existence d'une **atteinte rénale grave** et à l'**évolutivité.** - Il existe des Ac anti-ADN simple brin dans la population générale (5 %) non spécifique.
		Ac anti-Ag nucléaires solubles	- **Ac anti-Sm** : peu sensibles (3**0 %**), très spécifique. - **Ac anti-Ro/SSA** ou **anti-La/SSB** : plus rare, rencontré surtout dans le **lupus subaigu** et **néonatal** ou en cas de **syndrome de Sjögren** associé. - **Ac anti-ribonucléoprotéine (RNP)** : présent dans 30 % des cas, surtout dans les formes bénignes.
		Autres auto-anticorps	- **Ac anti-nucléosome** (récent) : très spécifique, meilleure sensibilité que les Ac anti-ADN double brin, détectable en dehors des poussées, aussi corrélés à la gravité de l'atteinte rénale. → À rechercher en cas de suspicion de lupus sans Ac anti-ADN ou d'emblée. - **Ac anti-histone** : fréquent (80 % des cas), notamment en cas de lupus induit (95 % des cas). - **Cryoglobulinémie** : souvent de type III (polyclonale). - Souvent rencontrés : **FR** (20%), **Ac anti-hématies, antiplaquettes, anti-lymphocytes, anti-polynucléaires, antiphospholipides.**
		Dosage du complément	= **Hypocomplémentémie** fréquente **lors des poussées**, prédictive d'atteintes viscérales graves (**rénale**, **vascularite**). - **Consommation par les complexes immuns circulants** ou **tissulaires** : ↘ CH50, ↘ C3, ↘ C4. - Le dosage du complément peut être utile au cours du suivi de la maladie. - **Déficit constitutionnel prédisposant** : ↘ C2, C4, C1q, C1r, C1s.

FORMES CLINIQUES	Lupus induit	= Secondaire à l'administration prolongée d'un médicament : - Principalement : **isoniazide**, **phénothiazine**, **quinidine**, **anticonvulsivants**, **β-bloquants**, **minocycline**, **interféron-α**, **anti-TNFα**, **antithyroïdien de synthèse**, **α-méthyldopa**, **procaïnamide.** - Manifestations **articulaires, pleuropulmonaires** et/ou **péricardiques** avec signes généraux variables - Généralement sans atteinte cutanée, rénale, neurologique, Ac anti-ADN natif et hypocomplémentémie. - **Oestroprogestatifs** : souvent responsable de poussées lupiques et/ou de thromboses. → À évoquer surtout chez l'homme ou le sujet âgé > 50 ans.
	Formes intriquées	- Coexistence fréquente avec un **syndrome de Gougerot-Sjögren.** - Association simultanée ou successive d'un lupus et d'une autre connectivite : **syndrome de Sharp** (phénomène de Raynaud, doigts boudinés, polyarthrite, myalgies, titre élevé d'AAN mouchetés anti-U1-RNP), pouvant évoluer vers une **connectivite définie** (**lupus, sclérodermie, PR, dermatomyosite**).
	Grossesse	- **Risque de poussée lupique** important si : maladie évolutive au début de grossesse ou néphropathie. - Contre-indications à une grossesse : • HTAP majeure. • Atteinte respiratoire restrictive (CVF < 1 L), insuffisance cardiaque. • Insuffisance rénale chronique (DFG < 40), atteinte rénale évolutive. • ATCD de prééclampsie sévère ou de HELLP syndrome. • Accident vasculaire < 6 mois. • Poussée lupique sévère récente. - Risques maternofœtaux : • Poussée évolutive au cours de la grossesse ou du post-partum. • HTA. • TVP chez la mère. • Hémorragie du post-partum. • Prééclampsie et toxémie gravidique. • Prématurité. • RCIU. • Mort néonatale. - **Lupus néo-natal** (lié à la présence d'Ac anti-Ro/SSA et/ou Ac anti-La/SSB passant la barrière placentaire) : **BAV complet** (identifié entre 18 et 24 SG par échocardiographie fœtale)**, éruption cutanée néonatale transitoire, hépatite, anémie hémolytique, thrombopénie** (disparition des symptômes dans les premiers mois de vie).
EXAMENS COMPLÉMENTAIRES		- CRP. - NFS (cytopénies +++). - Biochimie. - Bilan d'hémostase. - Dépistage des anticorps antinucléaires. - Biopsie cutanée en cas de doute diagnostique. - Ponction biopsie rénale si indication. - **ECG** : à réaliser ++ si douleur thoracique/dyspnée, signes de péricardite, myocardite… - Si suspicion de neurolupus : l'IRM cérébrale et la ponction lombaire peuvent aider au diagnostic (examens rarement positifs, la PL retrouve une méningite lymphocytaire, protéinorachie modérée et parfois une synthèse intrathécale d'immunoglobulines).
ÉVOLUTION		- Évolution par poussées entrecoupées de périodes de rémission (poussées déclenchées par l'exposition solaire, les œstrogènes et la grossesse). - Facteur de mauvais pronostic : début pédiatrique, sexe masculin ou sujet à peau noire. - Atténuation de l'activité de la maladie après la **ménopause.**
	Suivi	- **Surveillance du patient :** • Examen clinique. • NFS, iono, créat. • Recherche régulière d'une protéinurie, d'une hématurie. • Dosages du complément sérique et des anticorps anti-ADN natif (activité de la maladie). • Dosage de l'hydroxychloroquine (évaluation de l'observance). - **Lupus induit par médicament : arrêt du médicament** = régression clinique en quelques semaines.
	Pronostic	- Plus sévère si début pédiatrique, sujet non caucasien, sexe masculin. - **Atteintes viscérales pronostiques** : **atteinte rénale** (graves : classe III, IV, V avec syndrome néphrotique, VI), **neurologique, myocardite, cytopénies.** - Mise en jeu du pronostic vital si pas de traitement. - Survie à 5 ans > 90 %, à 20 ans > 80 %. - Causes de mortalité précoce : poussées lupiques incontrôlées, thromboses et manifestations cardiovasculaires, infections (complication du traitement). - Principale cause de mortalité à long terme : infarctus et AVC (puis cancers et infections).

TTT	Objectifs	- **À court terme** : assurer le confort quotidien, préserver les fonctions vitales dans les poussées graves. - **À moyen terme** : s'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales, prévenir les poussées, préserver l'insertion socio-professionnelle, empêcher les récidives thrombotiques. - **À long terme** : limiter les séquelles du LS et les effets délétères des traitements.
	Principes	- **ALD 30.** - Information des patients au cours d'une consultation d'annonce d'une maladie chronique. - Information des risques de l'arrêt intempestif du traitement. - **Photoprotection.** - Prévention : • Arrêt du tabac. • Autosurveillance par BU. • Planification des grossesses (**attendre la quiescence du lupus** pour éviter les complications). • Nécessité d'une contraception adaptée (progestatifs et DIU +++). • Vaccination adaptée (pneumocoque, grippe, COVID-19 si traitement IS). • Supplémentation en vitamine D (dans le cadre de la corticothérapie et la photoprotection). Traitement médicamenteux : • **Traitement de fond indispensable : hydroxychloroquine +++** : proposé à tous les patients. • **Suivi ophtalmologique** tous les 5 ans : dépistage d'une atteinte toxique maculaire (fond d'œil, champ visuel, électrorétinogramme multifocal ou OCT ou clichés en auto fluorescence du fond d'œil). • **ECG** avant prescription et au cours du suivi. - **Traitement des poussées : corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.** • **Poussées articulaires** : 1/hydroxychloroquine 2/AINS ou corticoïdes. • **Poussée mineure** (sérite, cytopénie AI) **:** corticoïdes systémiques. • **Poussées graves** (rénale, SNC) : IS + corticoïdes. - **Indications des immunosuppresseurs** (principalement Cyclophosphamide, MMF, Azathioprine, Belimumab, Méthotrexate en cas d'atteinte articulaire) : • Poussées graves. • Corticodépendance. • Traitement de fond après une poussée sévère, en association à l'hydroxychloroquine. - Suivi spécifique : • **Cyclophosphamide :** toxicité gonadique, hématologique, urinaire. • **Mycophénolate mofétil** : contre-indiqué pendant la grossesse.

SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES

SAPL = association de manifestations cliniques évocatrices (surtout thrombotiques ou obstétricales), et de la présence durable d'un Ac anti-phospholipides.
- **Ac anti-phospholipide** : interaction avec les phospholipides membranaires plaquettaires et les cellules endothéliales → activation de la coagulation → thromboses macrovasculaires artérielles, veineuses et microvasculaires.
- Épidémiologie mal connue : **maladie rare**, surtout chez la femme jeune (âge moyen au diagnostic : 40 ans), **1re cause de thrombophilie acquise.**
- **Primaire** ou **secondaire** (associé à une **connectivite**, essentiellement un **lupus systémique** (prévalence de **20 à 30 %** au cours du lupus).
- 40 % des LES ont des anticorps antiphospholipides, mais peu auront un événement thrombotique.
- Physiopathologie :
1. Activation des cellules endothéliales, plaquettes et complément par les anticorps antiphospholipides.
2. Surproduction de thromboxane A2 et de facteurs tissulaires.
3. Phénomènes thrombotiques.

DG	C	Thromboses	- Évocateur : • **Thrombose veineuse périphérique récidivante.** • De **topographie inhabituelle (veine cave, membres supérieurs).** • **Embolies pulmonaires.** • **Association de thromboses veineuses et artérielles** (30 %). → Les récidives surviennent volontiers dans le même type de vaisseaux (veineux ou artériel). *Ne comprennent pas les thromboses veineuses superficielles.*
		Neurologique	- **AVC/AIT** : par **thrombose artérielle** ou **migration d'embole cardiaque**, volontiers corticaux ou sous-corticaux, multiple, récidivant → **SAPL à rechercher devant tout AVC du sujet jeune +++.**
		Cardiaque	- **Valvulopathie mitrale ou aortique = endocardite de Libman-Sacks** : risque d'embolie artérielle ou greffe oslérienne, rare évolution vers l'insuffisance cardiaque. - **Thrombose artérielles coronaires → infarctus du sujet jeune.** - Myocardiopathies (rares).

		Cutanée	- **Livedo racemosa** : coloration bleue-violacée de la peau, en forme de mailles, à filets larges, irrégulières, ouvertes, prédominant sur les fesses et le tronc, liée des **thromboses microvasculaires.** - Nécroses cutanées, ulcérations. - Hémorragies en flammèches sous-unguéales. - Anétodermie.
		Rénale	- **Néphropathie glomérulaire** sur thromboses microvasculaires : HTA, protéinurie, voire insuffisance rénale, parfois asymptomatique. - **Infarctus rénal** ou **sténose des artères rénales.** - **Microangiopathie thrombotique.**
		Manifestation obstétricale	- **Mort fœtale inexpliquée** par thrombose placentaire. - **Insuffisance placentaire** : risque de **prééclampsie**, voire **éclampsie.** - **Hématome rétroplacentaire.** - **Fausses couches à répétition.** - **Thrombose veineuse** ou **artérielle** maternelle. - **HELLP syndrome.**
		Autres	- **Thrombopénie** sans autre facteur étiologique. - Liées à des thromboses microvasculaires : • **Nécrose hémorragique des surrénales.** • **Hémorragie intra alvéolaire.**
	Critères		Diagnostic si **≥ 1 critère clinique + ≥ 1 critère biologique (critères de Sydney)** *(fiche LiSa 2025, définition non rapportée dans le collège de Médecine Interne).*
		Critère clinique	- **Thrombose vasculaire** : ≥ 1 épisode thrombotique artériel, veineux ou microvasculaire (pas de prise en compte des thromboses superficielles). - **Morbidité obstétricale** : • ≥ 1 **mort fœtale inexpliquée** après **10 SA.** • ≥ 1 **naissance prématurée < 34 SA inexpliquée.** • ≥ **3 fausses couches spontanées consécutives < 10 SA** inexpliquées.
		Critère biologique	= Retrouvé à 2 reprises à **12 semaines** d'intervalles : - **Anticoagulant circulant type lupique** (allongement du TCA isolé non corrigé avec du plasma de témoin, mais corrigé par excès de phospholipides). - **Ac anticardiolipine** (IgG et/ou IgM) à titre élevé. - **Ac anti-β2-GP1** (IgG ou IgM) à titre élevé.
	Syndrome catastrophique des Ac anti-phospholipides		Apparition de thromboses multiples avec défaillance multiviscérale : détresse respiratoire, atteinte rénale, HTA, atteinte neurologique centrale, myocardiopathie, manifestations digestives et cutanées. Le taux de mortalité est de 50 %. Il est confirmé par la survenue d'une défaillance d'au moins 3 organes en moins d'une semaine. À l'histologie, on retrouve une thrombose des petits vaisseaux. = Orage thrombotique = **microangiopathie thrombotique** : rare (1 % des SAPL), inaugural dans **50 %** des cas, mortalité élevée = **35 %.** - **Défaille multiviscérale** dans un **temps limité** (≤ 7 jours), sans sepsis ni fièvre, avec **thrombopénie.** - **Thromboses multiples** : **insuffisance cardiaque** par cardiopathie, **insuffisance rénale** par atteinte vasculaire diffuse, **encéphalopathie, détresse respiratoire, hypotension.** - Signes cutanés : livedo, nécroses cutanées, gangrène ischémique des extrémités, purpura en carte de géographie, hémorragies sous-unguéales en flammèches. - Nécessité d'une **preuve histologique.** - Facteurs déclenchants : . **Arrêt intempestif de l'anticoagulation.** . Stimulation de l'endothélium : **chirurgie**, **geste artériel invasif.** - **TTT en urgence : anticoagulation, corticoïdes** et **échanges plasmatiques.**
TTT	Prévention primaire		Pas de consensus, possible acide acétylsalicylique à faible dose (100 mg).
	SAPL Thrombotique		**- Anticoagulation initiale possible par héparine puis AVK (warfarine en première intention) à vie.** **- Les INR cibles sont :** • **Entre 2 et 3 en cas de thromboses veineuses.** • **3 en cas de thromboses artérielles.** **- AOD non validés (majoration du risque thrombotique).** **- En cas de thrombose artérielle, on propose une bithérapie warfarine + aspirine faible dose.** **- Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires est également primordial.**

	SAPL obstétrical	**Lors des grossesses : aspirine à faible dose et Héparine par voie SC à dose préventive.**
	CAPS	Anticoagulation efficace + fortes doses de corticoïdes + immunoglobulines IV, plasmaphérèses (cyclophosphamide pour les formes réfractaires).

CONTEXTE			À VIE	LORS D'UNE GROSSESSE
SAPL	Prouvé	Thrombotique	AVK	Héparine curative ± Aspirine
		Récidive	↗ AVK ou AVK + aspirine	
		Obstétrical	Aspirine	Aspirine + héparine préventive
	Biologique	Associé à un lupus	Aspirine	Aspirine
		Isolé	Discuter aspirine	Aspirine
		Triple positif	Idem	Aspirine + héparine iso-coagulante